Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Komm. Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

Die Wirkung von VASODISTAL auf Säure-Basenhaushalt und Lungenvolumina vor und nach ergometrischer Belastung

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hiltrud Hörlin
aus Seinsheim

Würzburg, den 9. Juni 1982

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Komm. Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

Die Wirkung von VASODISTAL auf Säure-Basenhaushalt und Lungenvolumina vor und nach ergometrischer Belastung

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hiltrud Hörlin
aus Seinsheim

Würzburg, den 9. Juni 1982

Referent:	Prof. Dr. med. W. Gross
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. Franke
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINER MUTTER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LABORMETHODEN	3
1. Bestimmung der Blutgase	3
2. Messung der Werte des Säure-Basen-Haushalts	3
3. Lungenfunktionsmessung	4
4. Spiroergometrie	4
5. Statistik	5
III. METHODIK	6
1. Untersuchungsgut	6
2. Versuchsaufbau	6
A) Voruntersuchung	6
B) Erstversuch	7
C) Zweitversuch	9
IV. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	10
1. Blutgase	10
1.1 pCO_2	11
1.2 TCO_2	12
2. Säure-Basen-Haushalt	13
2.1 pH	13
2.2 Standard Bicarbonate	14
2.3 Actual Bicarbonate	15
2.4 Base excess	16
2.5 Buffer base	17
3. Lungenfunktionsprüfung	19
3.1 Verhalten der statischen und dynamischen Lungenvolumina	19

Seite

4. Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen 19
4.1.1 Die Leistung 19
4.1.2 Puls bei maximaler Leistung 20
4.1.3 Puls in Ruhe und 10 Minuten nach maximaler Leistung 20
4.2 Verhalten im Steady State 20
4.3.1 AMV (= maximales Atemminutenvolumen) 21
4.3.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (= VO_2) 21
4.3.3 Volumen Sauerstoff je Pulsschlag bei maximaler Leistung (= VO_2/Puls) 22
4.4 Der respiratorische Quotient (= RQ) 22
4.5 Das Atemäquivalent (= AÄQ) 23

V. DISKUSSION 24

VI. ZUSAMMENFASSUNG 30

LITERATURVERZEICHNIS I

ABKÜRZUNGEN

AÄQ	Atemäquivalent
AB	Aktuelles Bicarbonat (mmol/l)
AMV	Atemminutenvolumen (l)
BB	Buffer Base (mmol/l)
BE	Base Excess (mmol/l)
MFM	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
n.T.	nach Tabletteneinnahme
pCO_2	Arterieller Kohlendioxyddruck (mmHg)
RQ	Respiratorischer Quotient
RV	Residualvolumen (l)
$RV_{\%}$	Residualvolumen % der Totalkapazität
Stbi	Standard Bicarbonat (mmol/l)
STST	Steady State
TCO_2	Totales CO_2 (mmol/l)
Tiff l	Tiffeneau (l)
Tiff %	Tiffeneau % der Vitalkapazität
TK	Totalkapazität (l)
VK	Vitalkapazität (l)
VO_2	maximale Sauerstoffaufnahme (l/min)
VO_2/kg KG	maximale Sauerstoffaufnahme je kg Körpergewicht (l/min kg)
v. T.	vor Tabletteneinnahme

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0102

I. E I N L E I T U N G

Arteriosklerose ist die häufigste Ursache cardiovaskulärer Erkrankungen, die in den Industrieländern an der Spitze der Todesursachenstatistiken stehen. Man nimmt heute an, daß die Häufigkeit und Verbreitung der Arteriosklerose mit Lebensweisen und Ernährungsgewohnheiten in Zusammenhang stehen. Welcher Art dieser Zusammenhang ist, wie die Kausalkette im einzelnen verläuft und warum bei gleichen äußeren Bedingungen ein Mensch an Arteriosklerose erkrankt und der andere nicht, wie genetische und Umweltfaktoren zusammenwirken, ist noch Gegenstand der Forschung.

Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die auf verschiedene Weise eine Verbesserung der arteriellen Durchblutung zum Ziel haben. Als ein körpereigener Wirkstoff, der die arterielle Durchblutung verbessern soll, ist das Kallikrein bekannt. Davon ausgehend wurde als pharmakologisches Präparat die Substanz PADUTIN entwickelt. GROSS et al. untersuchten in Stoffwechselstudien die Auswirkungen dieses Präparats auf ATP, Glucose, Pyruvat und Lactat vor und nach spiroergometrischer Belastung.

Eine andere körpereigene Substanz, die eine starke gefäßerweiternde Wirkung besitzt, ist das Adenosin. Im Skelettmuskel wird Adenosin von dem sich in Tätigkeit befindlichen Muskel physiologisch freigesetzt, wenn im Muskel eine Hypoxie auftritt, und ruft eine kompensatorische, den jeweiligen Verhältnissen angepaßte, lokale Gefäßerweiterung hervor.

Es sind eine Reihe von pharmakologischen Präparaten bekannt, welche die Wirkung von Adenosin erhöhen. Dazu gehören z.B. Dipyridamol, Hexobendin, Lidoflazin und Dilazep. Für unsere Untersuchung wählten wir das 4-(3,4,5-trimethoxy-cinnomoyl)-1-(N-pyrollidincabonyl-methyl) piperazine (im folgenden VASODISTAL), das nach CASTELLANI et al. ebenfalls die gefäßerweiternde Wirkung des Adenosins potenziert. Dabei stellt sich die Frage, ob es unter den Belastungsbedingungen der Spiroergometrie möglich ist, signifikante Unterschiede im Verhalten der Blutgase, der Lungenvolumina und der spiroergometrischen Meßgrößen festzustellen, insbesondere ob und inwieweit sich die Stoffwechselwirkungen dieser durch das Adenosin beeinflussenden Substanz mit den von GROSS et al. gefundenen Werten der unter anderem auch gefäßaktiven Substanz Kallikrein vergleichen lassen.

II. LABORMETHODEN

1. Bestimmung von pCO_2 und pH

Der Kohlendioxyddruck (pCO_2) und der pH wurden mit dem Blutmikrosystem BMS 3 MK 2 der Firma Radiometer Copenhagen bestimmt. Zur Blutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen wurden heparinisierte Kapillarröhrchen (Länge 125 mm, Inhalt 140-160 Mikriliter) derselben Firma verwendet.

Vor jeder einzelnen Bestimmung wurde das Gerät geeicht. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert zur Auswertung herangezogen.

Die pH-Messung erfolgte elektronisch in einer Meßkapillare gegen eine Kalomelelektrode. Die erste Messung diente zur Bestimmung des aktuellen pH-Wertes. Der Inhalt zweier weiterer Kapillaren wurde jeweils zur Äquilibrierung mit zwei unterschiedlichen Kohlendioxidkonzentrationen in zwei Mischkammern gegeben. Das in einer feuchten Kammer aufgeheizte und mit Wasserdampf abgesättigte Gasgemisch aus Sauerstoff und 4% bzw. 8% Kohlendioxyd strömt auf die Blutproben zu, die drei Minuten lang von einem Motor durchgeschüttelt werden. Die anschließenden Messungen bei 37°C ergeben auf dem Nomogramm nach SIGGARD - ANDERSEN die Punkte A und B.

2. Messung der Werte des Säure-Basen-Haushalts

Alle weiteren Säure-Basen-Daten werden aus dem Nomogramm abgelesen bzw. berechnet:

Tatsächlicher (acutal) pCO_2 des Blutes
Basenüberschuß (base excess) mmol/l Blut
Puffer-Base (buffer base) mmol/l Blut
Standard Bikarbonat; mmol/l Plasma

Aktuelles Bikarbonat; mmol/l Plasma
Gesamt (total) CO_2; mmol/l Plasma

3. Lungenfunktionsmessung

Zur Messung der statischen und dynamischen Lungenvolumina wurde ein Bodyplethysmograph der Fa. Jäger/Würzburg: Bodytest om/o4 verwendet.

Dieses Gerät war mit der Olivetti Rechenanlage, bestehend aus dem Tischcomputer P 652, einem Bandspeicher MLU 600, einem Langzeitdatenspeichergerät CTU 1000 und dem Datenausgabegerät Editor 4 ST verbunden. Dies ermöglichte eine Datenerfassung, -speicherung und -verrechnung, so daß z.B. auch die Sollwerte der jeweiligen Versuchsperson mit ausgegeben wurden. Alle statischen Lungenvolumina wurden unter BTPS (= Body Temperature Pressure Saturated) gemessen, die dynamischen Volumina auf diese Bedingungen umgerechnet. Das Gerät wurde vor jedem Versuch geeicht.

4. Spiroergometrie

4.1. Ergometer

Ich verwendete das Ergometer Ergotest ER-1 der Fa. Jaeger, bei dem ich die drehzahlunabhängige Watteinstellung wählte.

4.2 Spirometrie

Ich verwendete den Ergopneutest om/o5 Z der Fa. Jaeger, der ebenfalls an den Tischcomputer angeschlossen war. Dieses Gerät enthält einen O_2-Analysator, der nach dem Ionenfluktuationsprinzip mit einer Zirkoniumzelle arbeitet (Genauigkeit: 0,5% absolut, Response: 0,1 sec).
Der CO_2-Analysator arbeitet mit einem URAS (= Ultrarotabsorptionsschreiber) und hat dieselbe Genauigkeit und Response.

Auch hier wurden alle Ventilationsgrößen in BTPS (= Body Temperature Pressure Saturated) angegeben, die O_2-Aufnahme in STPD (= Standard Temperature Pressure Dry) unter Berücksichtigung des Haldane Effektes. Bei diesem Gerät ist die Gaseichung für O_2 und CO_2 fortlaufend zwischen den Proben möglich, so daß die Eichung während des Versuchs mehrmals kontrolliert werden konnte.

5. Statische Auswertung der Ergebnisse

Aus den gefundenen Meßwerten wurde bei allen Untersuchungen der Mittelwert, die Standardabweichung und der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet. Die senkrechten Balken in den Diagrammen geben den mittleren Fehler des Mittelwertes an. Die Prüfung auf Signifikanz vor Tabletteneinnahme (= v. T.) und nach Tabletteneinnahme (= n. T.) wurde mittels Wilcoxon-Tests paarweise durchgeführt. Der Unterschied zweier Meßreihen wurde dann als signifikant angenommen, wenn die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% abzulehnen, d.h. wenn 2 p kleiner als 0,05 war.

III. METHODIK

1. Untersuchungsgut

Der praktische Teil dieser Arbeit fand in der Zeit vom 11. September bis 7. Dezember 1978 statt. In 44 Untersuchungen wurden 22 freiwillige männliche Probanden untersucht, von denen zwei wegen Unverträglichkeit des zu testenden Präparates ausfielen. Die untersuchten Probanden waren keine Leistungssportler, drei von ihnen betrieben aber regelmäßig Sport.

Der jüngste Proband war 18,7 Jahre alt, der älteste 35,6 Jahre. Das Gewicht wurde jeweils vor den Versuchen ermittelt, das Durchschnittsgewicht lag bei 72,2 kg.

Das höchste Gewicht betrug 92 kg bei einer Größe von 187 cm, das geringste 56,5 Kg bei 174 cm.

2. Versuchsaufbau

Die Untersuchung gliederte sich in 3 Abschnitte:

A) Voruntersuchung
B) Erstversuch
C) Zweitversuch

2.1 Voruntersuchung

In der Voruntersuchung sollten kranke Probanden ausgeschieden werden. Vor jeder ergometrischen Belastung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1) Blutbild: Zählung der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, Bestimmung des Hämoglobins, Hämatokrits, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), Hb_E.

2) Blutsenkung:

3) Serumelektrophorese: $alpha_1$, $alpha_2$, β, gamma-Globuline

4) Serumanalyse: Natrium, Kalium, Kalzium, anorg. Phosphat, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Eisen, Kupfer, Magnesium, LDH, alk. Phosphatase, Cholesterin, Glucose, Harnstoff, Stickstoff, Harnsäure, Kreatinin, Triglyceride, GOT, GPT, γ-GT

5) Ruhe-EKG

6) allgemeine klinische Untersuchung

Sämtliche Probanden waren, soweit diese Parameter eine Beurteilung zulassen, gesund.

2.2 Erstversuch

Vor der ergometrischen Belastung wurde eine Lungenfuktionsprüfung am Pneumotest- bzw. Bodytestgerät durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Lungenfunktionswerte bestimmt.

Der Ablauf am Fahrradergometer war wie folgt:

1) Ein Ohrläppchen des Probanden wurde mit Finalgon eingerieben; daraus wurde dann arterialisiertes Blut zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts entnommen.

2) Der Proband wurde nun einige Zeit in den Ganzkörperphletysmographen gesetzt und atmete durch ein Mundstück ein, um sich an Umgebung und Atmungsweise zu gewöhnen. Die Nase wurde mit einer Nasenklemme verschlossen.

3) Entnahme von arterialisiertem Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen mittels einer Glaskapillare.

4) Nach Bestimmung der Lungenfunktionswerte wurde der Proband auf das Fahrradergometer gesetzt. Zu Kontrollzwecken wurde ein EKG geschrieben und der Blutdruck gemessen. Gleichzeitig registrierte das Monitor - EKG auch die Pulsfrequenz.

5) Für die ersten Minuten wurden die Ruhebedingungen registriert; die Mittelwerte von Puls und respiratorischem Quotient gingen in die Auswertung ein.

6) Beginn der ergometrischen Belastung mit Null Watt und Umdrehungszahl ca. 60/min., Dauer 1 Minute. Durch ein Anzeigegerät konnte der Proband die Umdrehungszahl kontrollieren; nach Möglichkeit sollte diese Umdrehungszahl während des ganzen Versuchs eingehalten werden. Am Ergometer wählte ich die drehzahlunabhängige Watteinstellung, d.h. daß bei langsamerem Treten die Kraft größer werden mußte, damit die Leistung auf alle Fälle konstant blieb.

7) Steigerung der Wattzahl um 20 Watt pro Minute.

8) Bei einer Frequenz von 100-130/min. war das Steady-State erreicht. In dieser Phase wurde die Wattzahl für drei Minuten beibehalten.

9) Nach dem Steady-State wurde die Wattzahl um 20 Watt pro Minute bis zur Leistungsgrenze des einzelnen Proban-

den gesteigert. Blutdruck und EKG wurden zu Kontrollzwecken registriert. Unmittelbar nach der maximalen Belastung wurde mittels einer Glaskapillare arterialisiertes Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts entnommen.

10) In der Erholungsphase wurden die Probanden auf eine Untersuchungsliege gelegt und jeweils nach 15 und 30 Minuten nach maximaler Belastung wurde zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen.

2.3 Zweitversuch

Der Zweitversuch fand genau 7 Tage später, jeweils am gleichen Wochentag statt. Die Probanden erhielten die Anweisung täglich zu den Mahlzeiten 3 x 2 Tabletten VASODISTAL (á 200 mg) einzunehmen. Die erste Einnahme war am Abend des Erstversuchs, die letzte Einnahme am Mittag vor dem Zweitversuch, ingesamt wurden 42 Tabletten eingenommen.
Im übrigen entsprach der Aufbau des Zweitversuchs dem des Erstversuchs.

IV. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Verhalten der Blutgase

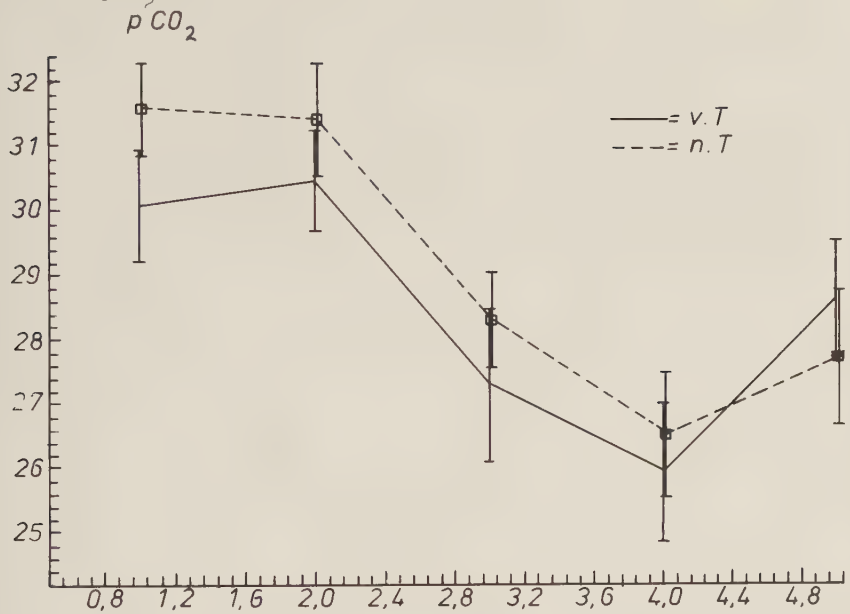
Sämtliche Werte wurden insgesamt je 5 mal bestimmt:

I. Vor Belastung
II. Im Steady Stale bei Puls ca. 120 Schäge/min
III. Unmittelbar nach maximaler Belastung
IV. 15 Minuten nach maximaler Belastung (= Abschluß der Erholungsphase)
V. 30 Minuten nach maximaler Belastung

Im folgenden werden diese römischen Ziffern als Symbole für diese Zeitpunkte verwendet.

1. Blutgase

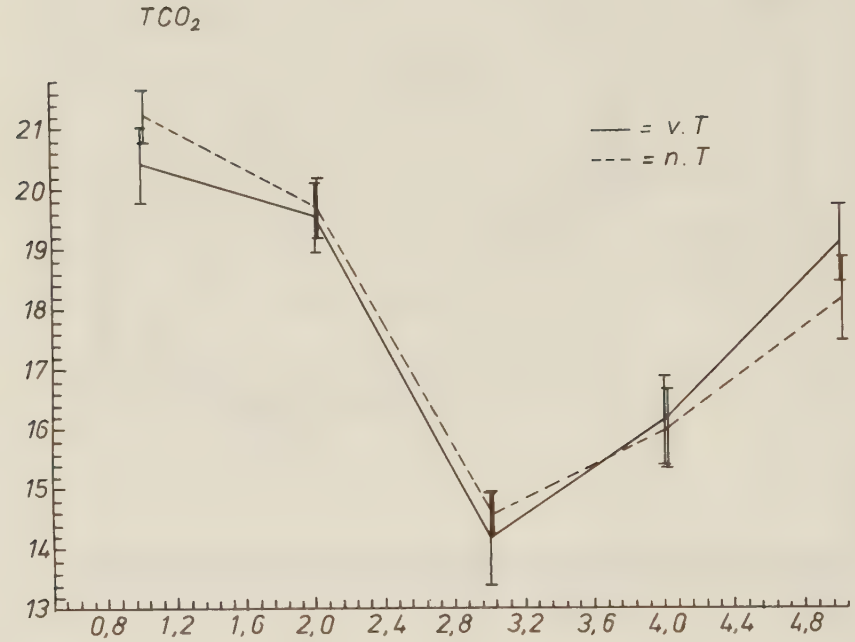
1.1 pCO_2



		I	II	III	IV	V
	MW	30,09	30,47	27,30	25,94	28,67
v. T.	Streuung	3,87	3,53	5,36	4,89	4,07
	MFM	0,86	0,80	1,20	1,09	0,91
	MW	31,59	31,42	28,31	26,52	27,74
n. T.	Streuung	3,23	4,05	3,39	4,44	4,75
	MFM	0,72	0,91	0,76	0,99	1,06
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s	n.s

Es ergab sich keine signifikante Veränderung.

1.2 TCO_2



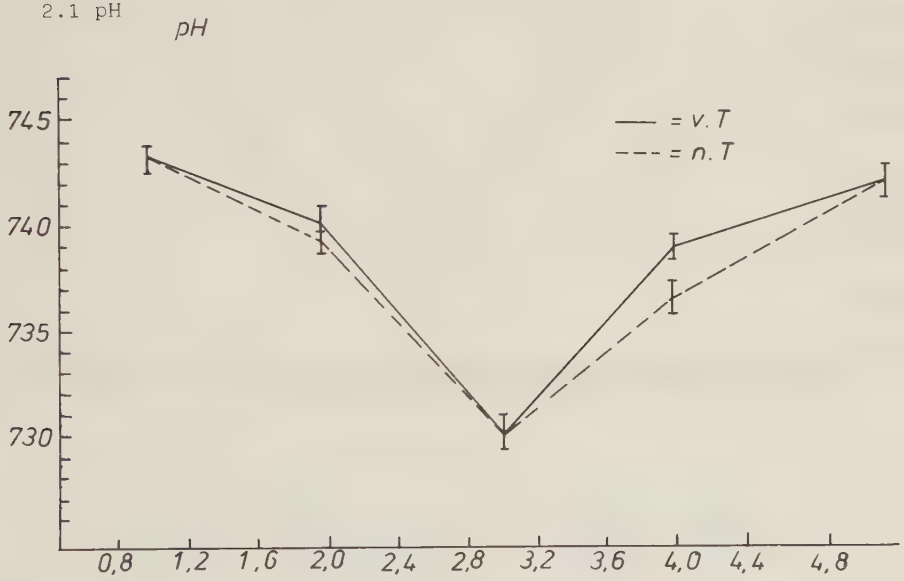
	I	II	III	IV	V
v. T. MW	20,40	19,51	14,18	16,15	19,07
Streuung	2,80	2,61	3,57	3,23	2,84
MFM	0,62	0,58	0,80	0,72	0,63
n. T. MW	21,22	19,70	14,59	16,01	18,51
Streuung	1,92	2,30	1,71	2,92	3,04
MFM	0,42	0,51	0,38	0,65	0,68
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

2. Verhalten des Säure-Basen-Haushalts

Alle Werte wurden je 5 mal bestimmt:

I. Vor Belastung
II. Im Steady State bei Puls ca. 120 Schläge/min.
III. Unmittelbar nach maximaler Belastung
IV. 15 Minuten nach maximaler Belastung (= Abschluß der Erholungsphase)
V. 30 Minuten nach maximaler Belastung

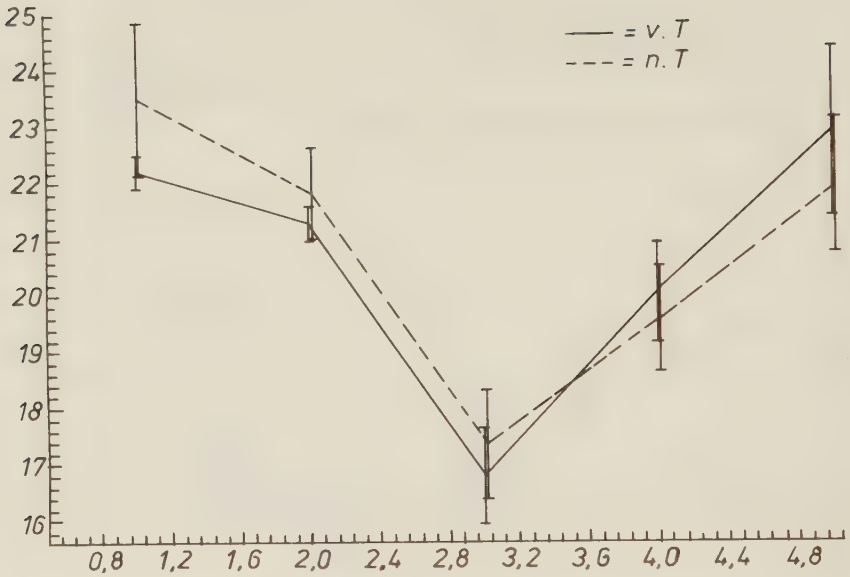
2.1 pH



		I	II	III	IV	V
	MW	7,43	7,40	7,30	7,39	7,42
v. T.	Streuung	0,0159	0,0218	0,0218	0,0432	0,0253
	MFM	0,0035	0,0048	0,0096	0,0079	0,0056
	MW	7,43	7,39	7,30	7,37	7,42
n. T.	Streuung	0,0175	0,0271	0,0374	0,0447	0,0240
	MFM	0,0039	0,0060	0,0083	0,010	0,0053
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

2.2

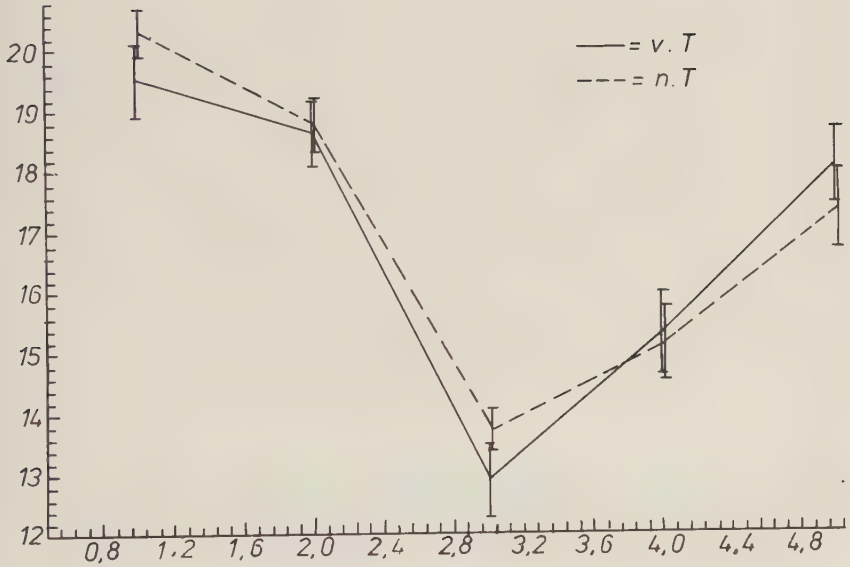
Standard Bicarbonate



	I	II	III	IV	V
v. T. MW	22,20	21,26	16,77	20,02	22,84
Streuung	1,38	1,43	3,82	3,99	6,64
MFM	0,31	0,32	0,85	0,89	1,49
n. T. MW	23,51	21,80	17,33	19,56	21,90
Streuung	6,04	3,72	4,39	4,16	5,31
MFM	1,35	0,83	0,98	0,93	1,18
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

2.3

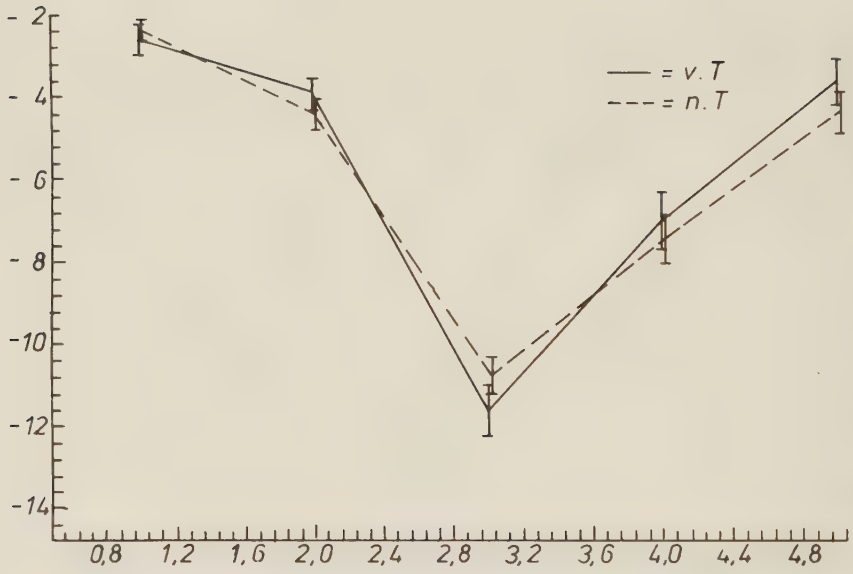
Actual Bicarbonate



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	19,52	18,63	12,89	15,35	18,12
	Streuung	2,70	2,46	2,80	3,09	2,72
	MFM	0,60	0,55	0,62	0,69	0,60
n. T.	MW	20,31	18,79	13,72	15,18	17,41
	Streuung	1,74	2,06	1,63	2,77	2,93
	MFM	0,39	0,46	0,36	0,62	0,66
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

2.4

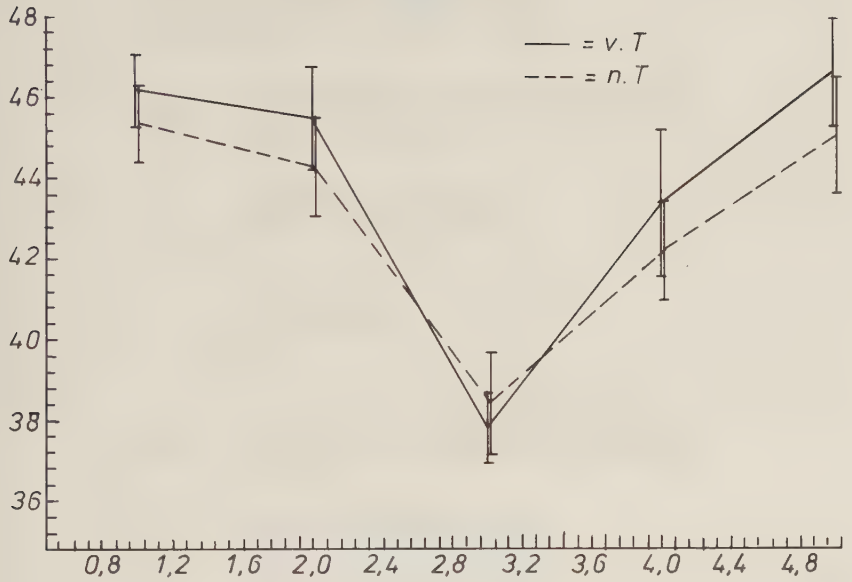
Base excess



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	-2,60	-3,95	-11,65	-7,05	-3,72
	Streuung	1,71	1,79	2,89	3,13	2,42
	MFM	0,38	0,40	0,65	0,70	0,54
n. T.	MW	-2,38	-4,45	-10,79	-7,49	-4,45
	Streuung	1,26	1,74	2,08	2,62	2,22
	MFM	0,28	0,40	0,46	0,59	0,50
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

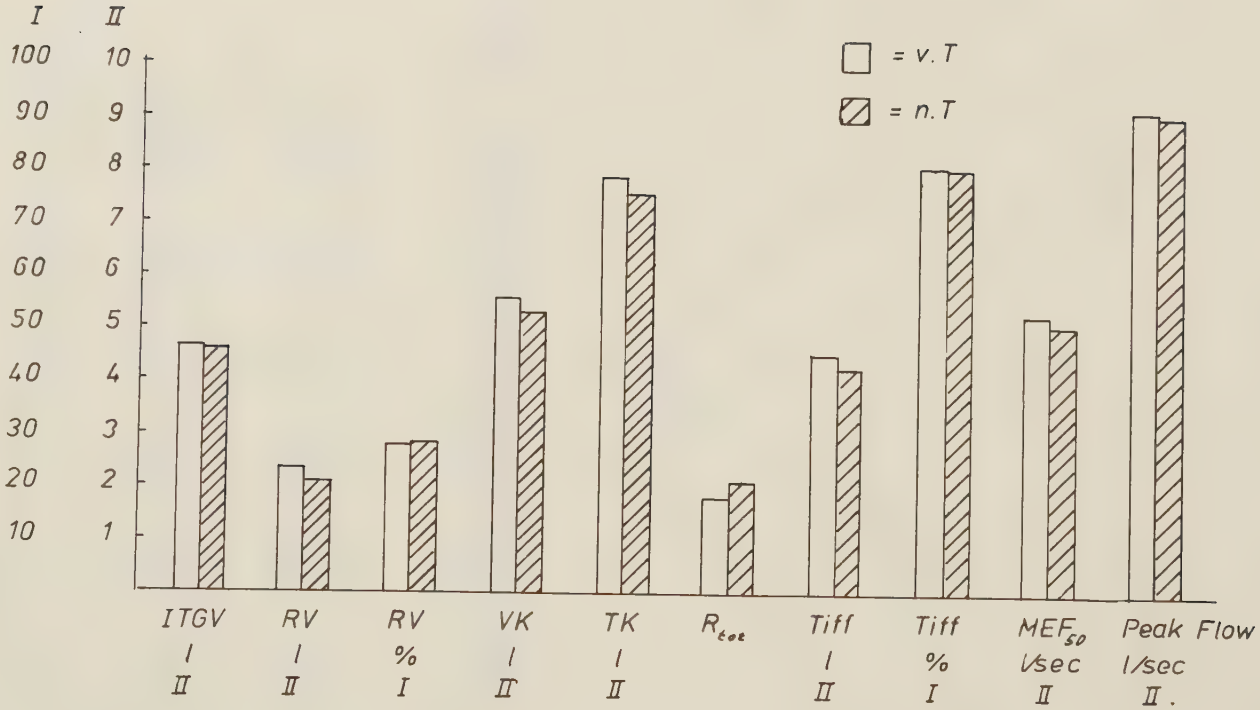
2.5

Buffer-Base



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	46,14	45,47	37,79	43,39	46,62
	Streuung	4,03	5,79	3,99	8,14	5,97
	MFM	0,90	1,30	0,89	1,82	1,33
n. T.	MW	45,34	44,26	38,42	42,22	45,06
	Streuung	4,32	5,42	5,74	5,47	6,45
	MFM	0,97	1,21	1,28	1,22	1,44
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Die Veränderungen der einzelnen Parameter des Säure-Basen-Haushalts waren nicht signifikant.


I
II
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
= v. T
= n. T
ITGV / II
RV / II
RV % I
VK / II
TK / II
R_{tot}
Tiff / II
Tiff % I
MEF_{50} l/sec II
Peak Flow l/sec II.

3. Verhalten der statischen und dynamischen Lungenvolumina

Bei den statischen d.h. zeitunabhängigen und dynamischen d.h. zeitabhängigen Lugenvolumina ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Im folgenden die Mittelwerte der Untersuchungen.

	ITGV l	RV l	RV %	VK l	TK l	R_{tot}
v. T.	4,68	2,32	28,06	5,59	7,91	1,874
n. T.	4,56	2,15	28,65	5,36	7,51	2,166

	Tiff l	Tiff %	MEF_{50} l/sec	Peak Flow l/sec
v. T.	4,57	81,85	5,34	9,23
n. T.	4,33	81,14	5,19	9,17

4. Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen

4.1.1 Leistung

Für die geleisteten Wattzahlen ergaben sich folgende Mittelwerte:

	MW	Streuung	MFM
Sollwert	292,59	24,73	5,53
Watt v. T.	224,00	42,85	9,58
Watt n. T.	229,00	41,28	9,23

Signifikanz n.s.

4.1.2 Puls bei maximaler Leistung

	MW	Streuung	MFM
Sollwert	177,3	3,61	0,81
Puls v. T.	178,0	10,40	2,32
Puls n. T.	174,1	10,59	2,36
Signifikanz	n.s.		

4.1.3 Puls in Ruhe und 10 Minuten nach maximaler Leistung

	Ruhepuls	Puls 10 min. nach max. Leistung
MW	94,65	123,00
v. T. Streuung	12,36	11,28
MFM	2,76	2,52
MW	90,35	118,15
n. T. Streuung	8,26	11,85
MFM	1,85	2,65
Signifikanz	n.s.	n.s.

4.2 Verhalten im Steady State

Bei einem Puls von ca. 125-135 Schlägen pro Minute wurde die Wattzahl für drei Minuten beibehalten und erst dann wieder um 20 Watt pro Minute gesteigert. Diese drei Minuten sind als Steady State bezeichnet. Die Wattzahl in dieser Phase (=STST Watt) und die genaue Pulszahl (=STST Puls) wurden registriert.

		STST Watt	STST Puls
	MW	103,00	133,50
v. T.	Streuung	22,73	8,31
	MFM	5,08	1,86
	MW	102,00	129,50
n. T.	Streuung	28,21	8,46
	MFM	6,31	1,89
Signifikanz		n.s.	n.s.

4.3.1 AMV (= maximales Atemminutenvolumen)

Zur Auswertung wurde der maximale Wert des Atemminutenvolumens, also kurz vor dem Ende der maximalen Leistung herangezogen:

	MW	MFM
Sollwert	109,81	1,66
v. T.	76,19	3,11
n. T.	76,75	4,49
Signifikanz	n.s.	

4.3.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (=VO_2) 1/min

	MW	MFM
v. T.	2,52	0,09
n. T.	2,60	0,11
Signifikanz	n.s.	

4.3.3 Volumen Sauerstoff je Pulsschlag bei maximaler Leistung (=VO_2/Puls)

	MW	MFM
v.T.	13,75	0,54
n. T.	14,18	0,54
Signifikanz	n.s.	

4.4 Der respiratorische Quotient (= RQ)

Der RQ ist nach NOWACKI definiert als der Quotient aus CO_2-Ausscheidung durch O_2-Aufnahme. Bei einer sich steigernden Leistung kommt es zunächst zu einem Abfall des RQ, da durch die erhöhte av-O_2-Differenz die O_2-Aufnahme stärker ansteigt als die CO_2-Abgabe (NOWACKI, KIRCHHOFF). Danach steigt der RQ kontinuierlich an. Wenn der RQ größer als 1,0 ist, kommt die Versuchsperson in den Bereich ihrer Leistungsreserven. Die Wattzahl, bei der dies stattfand, habe ich angegeben und ausgewertet (=RQ $>1_{watt}$). Ab einem RQ von 1,2 bis 1,4 ist die Leistungsgrenze erreicht. Den RQ zu diesem Zeitpunkt der maximalen Leistung habe ich ausgewertet (= RQ max. Leistung).
Nach der maximalen Belastung steigt der RQ noch stärker an, da sich die O_2-Aufnahme schneller anpaßt als die CO_2-Abgabe (MELLEROWICZ).

In der Erholungsphase habe ich die Zeit angegeben, die der RQ brauchte, um unter 1,0 zu sinken (= RQ $<1_{min}$). Außerdem zog ich den RQ 10 min nach der maximalen Belastung (= RQ 10_{min} Erholung) zur Auswertung heran. Die Forderung von NOWACKI, daß der RQ in der Ruhephase kleiner als 0,90 sein soll, konnte ich in etwa einhalten.

		RQ_{Ruhe}	$RQ > 1_{watt}$	$RQ_{Max.Bel.}$	$RQ < 1_{min}$	$RQ_{10\ min\ Erh.}$
v. T.	MW	0,81	192,0	1,09	6,97	0,92
	MFM	0,017	11,55	0,011	0,49	0,03
n. T.	MW	0,80	197,0	1,09	6,90	0,91
	MFM	0,016	11,98	0,014	0,48	0,03
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

4.5 Das Atemäquivalent (=AÄQ)

Ds AÄQ ist ein Maß für die Ökonomie der Atmung. Je kleiner sein Wert ist, desto ökonomischer ist die Atmung (MELLEROWICZ). Es ist definiert als die Luftmenge, die nötigt ist, um einen Milliliter reinen Sauerstoff aufzunehmen.

Wert bei maximaler Belastung:

	MW	MFM
v. T.	30,37	0,70
n. T.	31,27	0,80
Signifikanz	n.s.	

Bei zunehmender Belastung wird die Atmung immer unökonomischer. In meinem Versuch kam es nach Tabletteneinnahme zu einer Steigerung des AÖQ, die jedoch nicht signifikant war.

V. DISKUSSION

Bei der Behandlung der arteriellen Verschlußkrankheit stehen die Elimination der Risikofaktoren, die Normalisierung von Stoffwechselstörungen und körperliches Training zur Ausbildung suffizienter Kollateralen im Vordergrund. Nach Überprüfung eventueller chirurgischer Interventionen kommen in der konservativen Therapie im Stadium III und IV nach FONTAINE gefäßerweiterende Substanzen (Vasodilatatoren) zum Einsatz.

Neben einer Vielzahl von Präparaten, die die Verbesserung der arteriellen Durchblutung zum Ziele haben, spielen bei der Regulation von Blutdruck und Durchblutung körpereigene Substanzen wie Adenosin und Kallikrein bzw. Präparate, die deren Wirkung beeinflussen wie VASODISTAL eine große Rolle.

Nach MELLOWICZ hat die Messung der körperlichen Leistungsfunktionen als wesentliche quantitative Untersuchungsmethode in der Medizin immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die mit dem Ergometer physikalisch gemessene und biologisch standardisierte Leistung erlaubt eine wesentlich genauere, besser vergleichbare, regulierbarere Meßmethode zur Beurteilung der Leistungsfunktionen als andere Funktionsproben und Belastungsprüfungen von unbestimmter Ausführung in beliebiger Zeit.

ARCH et al. sehen im Adenosin ein lokales Hormon, das wie die Prostaglandine seine Wirkungen hauptsächlich in dem Organ entfaltet, in dem es produziert wird. Obwohl die biochemischen Mechanismen der Kontrolle seiner Konzentration in verschiedenen Geweben ähnlich sein mögen, sind die Wirkungen des Adenosins - vermutlich erklärbar über verschiedene Rezeptoren wie bei den Katecholaminen - in den einzelnen Geweben sehr unterschiedlich. So wurde

beobachtet, daß die Injektion von Adenosin bei Säugern eine Senkung des arteriellen Blutdrucks, eine Dilatation der Koronararterien und eine Herabsetzung der Darmmotilität hervorrief. HADDY (zit. nach ARCH) wies nach, daß physiologische Konzentrationen von Adenosin am Herzen, am Skelettmuskel, im Gehirn, am Darm und im Fettgewebe im Tierversuch vasodilatierend wirken. Nach BERNE (zit. nach ARCH) versucht Adenosin eine Relaxation der glatten Muskulatur der Koronararterien, was zur Vasodilatation und zur vermehrten Durchblutung und Sauerstoffversorgung führt. Er stellte eine positive Korrelation zwischen der Freisetzungsrate des Adenosins (und seiner Metabolite) am perfundierten Herzen, der festgestellten Konzentration des myokardialen Adenosins, der koronaren Durchblutung und dem Grad der kardialen Hypoxie fest. Eine geringe Herabsetzung der Sauerstoffversorgung des Herzens führte zu einem schnellen Anstieg des myokardialen Adenosinspiegels und der Freisetzung von Adenosin in den Extrazellulärraum. Er stellte ferner fest, daß Substanzen, die zu einer Erhöhung der Konzentration des Adenosins im Extrazellulärraum des Herzens führen, als koronare Vasodilatatoren wirksam sind.
In Niere und Leber verursachte Adenosin eine Vasokonstriktion. Im Tierversuch antagonisierte Adenosin die morphininduzierte Analgesie und beugte Konvulsionen vor. Ferner konnte eine neuroinhibitorische Wirkung nachgewiesen werden. Einen interessanten Aspekt bietet die beobachtete Herabsetzung der Thrombozytenaggregation durch Adenosin: die Freisetzung aus ungenügend oxygeniertem Gewebe verhindert die Thrombenbildung und beugt so der weiteren Verminderung der Sauerstoffversorgung vor. Die antithrombotische Wirkung des Dipyridamol wird auf die Potenzierung der antithrombotischen Wirkung endogenen Adenosins zurückgeführt. Weitere beobachtete Wirkungen des Adenosins sind eine Hemmung der Lymphozyten- und Lymphoblastenproliferation und eine

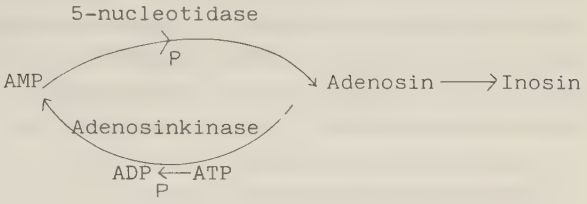
Steigerung der Erythropoese. An der glatten Muskulatur von Säugern fand man eine Relaxation der Bronchiolen, der Harnblase und des Darms, während die Wirkungen auf die Uterusmuskulatur nicht einheitlich waren.

Nach GROSS sind pharmakologisch wirksame Substanzen häufig unter Belastungsbedingungen besonders gut zu testen, bzw. ist es unter Belastung besonders gut möglich, Ergebnisse anderer klinischer Prüfungen zu ergänzen oder auch zu widerlegen. Bei der Testung unter ergometrischer Belastung kann man dabei in Kombination mit der Auswertung entsprechender spirometrischer- und Laborwerte zu detaillierten Aussagen über die Stoffwechselwirkungen bestimmter Substanzen gelangen.

Bei den Stoffwechselstudien unter ergometrischer Belastung von GROSS et al. über Kallikrein und der vorliegenden Arbeit über VASODISTAL interessierte insbesondere das Verhalten des Säure-Basen-Haushalts, der Blutgase, der Lungenvolumina und der ergometrischen Leistungsparameter. Bei der Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts ist die respiratorische Komponente durch das pCO_2, die metabolische Komponente durch das aktuelle Bicarbonat, das Standard-Bicarbonat, die Pufferbasen und die Basenabweichung, Die Wasserstoffionenkonzentration durch das pH als Bilanzwert für respiratorische und metabolische Prozesse beschrieben.

Nach ARCH ist Adenosin von vielen Autoren als eine Substanz betrachtet worden, welche die intrazelluläre Nukleotidkonzentration beeinflußt. In der Literatur wird berichtet, daß exogenes Adenosin den Gehalt einer Reihe von Geweben an AMP, ADP und besonders ATP erhöht, aber es gibt ebenso Berichte darüber, daß dies nicht oder erst nach Entleerung der Speicher geschieht.

Schematischer Stoffwechselweg von Adenosin:



Die von CASTELLANI gefundene Potenzierung der Wirkung körpereigenen Adenosins durch VASODISTAL wäre z.B. über einen verminderten Abbau oder eine vermehrte Freisetzung von Adenosin vorstellbar. Adenosin wird durch die Adenosinkinase intrazellulär zu AMP phorsphoryliert, dabei entsteht aus ATP das ADP. In Untersuchungen wurde bis zu 20% der Aktivität der Adenosinkinase an Zellmembranen gefunden. Geringe Erhöhungen der Kaliumkonzentration in unmittelbarer Umgebung der Zelle, wie sie z.B. durch Membrandepolarisation oder Hypoxie auftreten, führen danach über die Inhibierung der Aktivität der Adenosinkinase zu einer Erhöhung der Konzentration des Adenosins und des ATP und damit zu einer Veränderung der Stoffwechsellage in Richtung einer Einsparung energiereicher Phosphate.

1) Verhalten des Säure-Basen-Haushalts und der Blutgase

Der pH nach Tabletteneinnahme war unmittelbar nach maximaler Belastung mit dem Leerwert identisch. Ausgehend von einer ohne Tabletten gefundenen teilweise kompensierten metabolischen Acidose, zeigte der Kurvenverlauf nach Vasodistal eine geringfügige, durch Korrektur des Base-excess sich in der Bilanz ausgleichende Erhöhung des pCO_2, die jedoch nicht signifikant war.

Ebenso war der pH nach Abschluß der Erholungsphase mit dem Vergleichswert identisch. Die sonst gefundenen Abweichungen der übrigen Parameter, die sich im Sinne einer veränderten Soffwechsellage oder verzögerten Erholung diskutieren ließen, waren nicht signifikant. Ausgangs- und Endwerte des Säure-Basen-Haushalts lagen jeweils im Normbereich.

2) Lungenfunktionsmessung

Grundlage aller Messungen zur Atemmechanik ist die Spirographie. Damit ist es möglich, Ventilationsstörungen festzustellen und eine Differenzierung in obstruktive und restriktive oder kombinierte Ventilationsstörung vorzunehmen. Ich bestimmte in meiner Untersuchung das ITGV als Maß des nach normaler Exspiration in der Lunge verbleibenden Volumens und das Residualvolumen in Liter und %; ferner werden die für die Funktionsprüfung der Atemmechanik wichtigen Parameter Vitalkapazität und der Tiffeneautest, die eine Differenzierung in obstruktive und restriktive Störung zulassen, sowie das Peak-flow und MEF_{50} bestimmt. Peak-flow und MEF_{50} sind ein Maß für die Strömungsverhältnisse bei einer maximal forcierten Ausatmung.
Die von mir nach Tabletteneinnahme gefundenen Werte unterschieden sich nicht statistisch signifikant von den Ausgangswerten.

3) Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen

Leistungspulsfrequenz, körperliche Leistung und maximale kardiale und körperliche Leistungsbreite stehen in gesetzmäßigen Beziehungen. Deshalb ist ihre Messung, die sich einfach und zuverlässig ausführen läßt, von großer praktischer Bedeutung; sie ist geradezu die Basismethode der ergometrischen Untersuchungen. Der Anstieg der Leistung um durchschnittlich 2% war nicht signifikant. Ruhepuls, Puls bei maximaler Belastung, Puls 10 Minuten nach maximaler

Leistung und Puls im Steady-State lagen nach Tabletteneinnahme niedriger. Obwohl keine Signifikanz feststellbar ist, ist zu diskutieren, ob aus diesen Tendenzen Schlüsse im Sinne einer Ökonomisierung der Leistung gezogen werden können.

Die Ermittlung des gemessenen Atemzeitvolumens und des Atemäquivalents weist auf die pathologischen Veränderungen der Ventilation hin. Dabei nimmt bei ansteigenden Leistungen physiologisch das Atemzeitvolumen zunächst annähernd linear proportional zur Leistung zu. Beim Überschreiten der Steady-State-Leistung steigt das Atemzeitvolumen bei abfallender O_2-Ausnutzung steiler an, bei gleichzeitiger Zunahme der Atemfrequenz und Abnahme des Atemvolumens. Nach VASODISTAL konnten keine Veränderungen des Atemminutenvolumens und der maximalen O_2 -Aufnahme festgestellt werden. Das Atemäquivalent stieg nach Tabletteneinnahme geringfügig an; eine signifikante Veränderung, die sich im Sinne der Definition als Verminderung der Atemökonomie interpretieren ließe, war nicht zu sichern.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VASODISTAL, ein Präparat, das die Wirkung des körpereigenen Stoffes Adenosin potenziert, wurde in einer Dosis von 3 x 200 mg täglich über 7 Tage an 20 junge Testpersonen verabfolgt.
Säure-Basen-Haushalt und Blutgase wurden unter ergospirometrischer Belastung vor und nach Gabe von VASODISTAL an 20 Probanden untersucht.
Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts, der ergometrischen Leistung in Watt, der Pulsfrequenz während der verschiedenen Belastungsstufen und in der Erholphase und des RQ, die sich sicher im Sinne einer Ökonomisierung interpretieren ließen, waren statistisch nicht zu sichern, auch bei den übrigen gemessenen Werten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Wirkung des PADUTIN (vgl. BURCHHARDT), wo sich signifikante Veränderungen im Verhalten des Säure-Basen-Haushalts und der Lungenvolumina ergaben, die sich im Sinne einer Ökonomisierung deuten ließen.

LITERATURVERZEICHNIS

ADAM, H. — Adenosin-5-triphosphat-Bestimmung mit Phosphoglyceratkinase In: 9, 539

ARCH, J.R.S. NEWSHOLME — The Control of the Metabolism and the Hormonal Role of Adenosine

Essays Biochem., 14, S. 83 -123 1978

BUDDECKE, E. — Grundriss der Biochemie, De Gruyter, 1977

BÜCHER, TH. — Biochem. biophys. Acta (Amst.) 1 (1947) 292

BURCHHARDT, F. — Dissertation, Univers. Würzburg 1981

CZOCK, R. LAMPRECHT, W. — In: Methoden der enzymatischen Analyse, H. U. Bergemeyer, 3. Auflage, Bd. II Verlag Chemie Weinheim, 1974, S. 1491

CASTELLANI — Informationsmaterial der Fa. DELALANDE zu VASODISTAL

DENNEMANN, H. — Z. Ges. Exp. Med., 134, 355 (1961)

FREY, E.K. KRAUT, H. WERLE, E. — Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren, Enke, Stuttgart, 1968

FORTH, W. HENSCHLER, D.	Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, Mannheim, 1977, S. 99 ff. 207 ff.
GROSS, W.	persönliche Mitteilungen
GUTMANN, J. WAHLEFELD, A.W.	In: Methoden der enzymatischen Analyse, H. U. Bergmeyer, 3. Auflage, Bd. II, Verlag Chemie Weinheim, 1974, S. 1510
HOETZEL, H.A.	Arztliche Wochenschrift 13, 850, (1958)
HOHORST, H.J. FRENTZ, F. BÜCHER, TH.	Biochem. Z. 332, 18 (1959)
KLUM, H.	persönliche Mitteilung
KRICHENBAUER LANDON, J. et al.	Dissertation Univ. Würzburg, 1977 J. Clin. Path. 15, 579 (1962)
MELLEROWICZ, H.	Ergometrie, 2. Auflage, München, Urban und Schwarzenberg, 1977
NOWACKI, P.	Die Bedeutung des Ventilatoren-RQ's bei ergometrischer Belastung. In: Kongreßbereicht des I. Internationalen Seminars für Ergometrie
RICK, W.	Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer Verlag, Heidelberg, 1977
SCHMIDT, F.H.	Klin. Wochenschrift, 39 (1961), S. 1244
SCHULTE	In: GROSS-SCHÖLMERICH, Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer Verlag Stuttgart, 1977, S. 394 ff.

Herrn Professor Dr. med. Gross danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die freundliche Hilfe und Anleitung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Franke, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg, danke ich für die Übernahme des Korreferats und dafür, daß ich die Versuche und Arbeiten in seiner Klinik durchführen durfte.

Herzlichen Dank Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität, die mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.

Frau Wiegand danke ich für die Hilfe bei den ergometrischen Versuchen und Frl. Cirulis für die Einführung in die Untersuchungsmethoden und die Hilfestellung bei der Arbeit im Labor.

Ebenso herzlichen Dank an meine Probanden, die sich freiwillig für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 2. April 1955 als erstes Kind der Eheleute Karl und Gertrud Hörlin, geb. Hille in Seinsheim, Kreis Kitzingen geboren.
Von 1961- 1965 besuchte ich die Volksschule in Seinsheim. Im September 1965 trat ich in das Mathematisch-naturwissenschaftliche und Neusprachliche Gymnasium in Marktbreit ein, wo ich im Juni 1974 das Abitur ablegte.
Im Sommersemester 1975 begann ich an der Universität Würzburg das Medizinstudium, wo ich auch nach dem Praktischen Jahr in Coburg und Würzburg das Staatsexamen bestand.

Hiltrud Hörlin

Druckerei A. Staudenraus Würzburg